

Kidney transplantation from donors after cardiac death : ways to improve DCD kidney donation and transplantation

Citation for published version (APA):

Hoogland, P. E. R. P. (2014). *Kidney transplantation from donors after cardiac death : ways to improve DCD kidney donation and transplantation*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20140328ph>

Document status and date:

Published: 01/01/2014

DOI:

[10.26481/dis.20140328ph](https://doi.org/10.26481/dis.20140328ph)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SAMENVATTING



INLEIDING

Niertransplantatie is de voorkeursbehandeling bij patiënten met eindstadium nierfalen. Door het tekort aan de conventionele hersendode nierdonoren en een toenemende incidentie van eindstadium nierfalen, blijven de wachtlijsten voor niertransplantatie groeien. Naast nierdonatie van hersendode donoren, kan orgaandonatie na hartstilstand het aantal beschikbare donornieren vergroten. Voornamelijk orgaandonatie na een niet-succesvolle reanimatie kan tot een forse toename in het aantal donoren leiden. In tegenstelling tot nieren van hersendode donoren, worden organen van donoren na hartstilstand blootgesteld aan een periode van afwezige doorbloeding; warme ischemie. Hierdoor ontstaat acute nierschade, waardoor er na transplantatie een verhoogde kans op vertraagde transplantaatfunctie of primaire non-functie. Hierdoor is terughoudendheid opgetreden bij de acceptatie van deze nieren voor transplantatie. In dit proefschrift worden de lange termijnresultaten beschreven van voornamelijk nierdonatie na een niet-succesvolle reanimatie. Tevens worden klinisch toepasbare methoden gezocht om de kans op primaire non-functie te verkleinen.

DEFINITIE VAN ORGAANDONATIE NA HARTSTILSTAND

Donatie na hartstilstand verwijst naar orgaandonatie bij patiënten die niet voldoen aan strikte hersendoodcriteria, maar die komen te overlijden door een hartstilstand na niet-succesvolle reanimatie (Maastricht categorieën I en II), of na het staken van een medisch zinloze behandeling bij patiënten met ernstige hersenschade (Maastricht categorie III) (zie tabel 1.1). Deze Maastricht-categorieën zijn samengesteld tijdens het eerste internationale congres over orgaandonatie na hartstilstand in Maastricht in 1995 (1). Maastricht categorie I donoren bestaan uit patiënten die buiten het ziekenhuis overleden worden verklaard en vervolgens voor orgaandonatie naar het ziekenhuis worden vervoerd. Maastricht categorie II donoren zijn patiënten die binnen het ziekenhuis, meestal op de spoedeisende hulp, overlijden na een niet-succesvolle reanimatie. Beide categorieën worden ook wel 'ongecontroleerde donoren' genoemd, aangezien in beide situaties het overlijden onverwacht optreedt en er snel en adequaat gehandeld moet worden door het donatieteam. Maastricht categorie III donoren zijn patiënten op de afdeling intensieve zorg (IC) die niet voldoen aan de hersendoodcriteria, maar bij wie door ernstig hersenletsel verdere medische behandeling zinloos is. Bij deze patiënten, ook wel 'gecontroleerde donoren' wordt de behandeling gestaakt en wordt hartstilstand afgewacht. De laatste categorie, Maastricht categorie IV, zijn hersendode patiënten die onverwacht aan een hartstilstand komen te overlijden voor de geplande orgaandonatie.

In tegenstelling tot organen van hersendode donoren, lijden organen van donoren na hartstilstand aan een periode van afwezige bloedsomloop, warme

ischemie, vanaf hartstilstand tot het spoelen van de organen met een koude perfusievloeistof. Door deze warme ischemie treedt er acute nierschade op, waardoor er na transplantatie een verhoogde kans bestaat op primaire non-functie of vertraagde transplantaatfunctie in vergelijking met getransplanteerde nieren van hersendode donoren (**Hoofdstuk 2**) (2). Deze vroege complicaties hebben geleid tot een terughoudendheid bij het accepteren van deze nieren voor transplantatie (**Hoofdstuk 2**) (3).

RESULTATEN NA NIERTRANSPLANTATIE VAN DONOREN NA EEN HARTSTILSTAND

Het is algemeen bekend dat niertransplantatie leidt tot een langere levensverwachting en betere kwaliteit van leven, in vergelijking met dialysebehandeling (4, 5). Daarom heeft een niertransplantatie de eerste voorkeur in de behandeling van patiënten met eindstadium nierfalen (3). Donatie van nieren na overlijden aan een hartstilstand kan de hoeveelheid beschikbare nieren met 2,5 – 4 maal vergroten (6). Slechts een klein aantal patiënten dat overlijdt op de intensive care na het staken van een zinloze medische behandeling komt in aanmerking als orgaandonor (7). Het aantal patiënten dat overlijdt na een niet succesvolle reanimatie is veel groter, en omvat daardoor een groter potentieel om het aantal orgaandonoren uit te breiden.

Snoeijis et al. (2010) hebben het overlevingsvoordeel van patiënten die een nier van een donor na hartstilstand kregen vergeleken met de patiënten die bleven dialyseren en wachtten op een conventionele nier na hersendood. In die studie werd een groot cohort van patiënten onderzocht; 2575 patiënten geregistreerd op de Nederlandse wachtlijst voor niertransplantatie (8). De kans op falen van de transplantatienier binnen 3 maanden na transplantatie was tweemaal zo groot voor donornieren na een hartstilstand in vergelijking met donornieren na hersendood. Het risico op overlijden na niertransplantatie van standaard donoren na hartstilstand is echter 56% lager vergeleken met het voortzetten van dialysebehandeling en wachten op een conventionele donornier na hersendood. Dit lagere risico vertaald zich in een 2,4 maanden langere levensverwachting na niertransplantatie van donoren na hartstilstand gedurende de eerste 4 jaar na transplantatie. De lange termijn resultaten van niertransplantaties van ongecontroleerde donoren na hartstilstand zijn echter onbekend.

Om deze reden hebben we de lange termijn uitkomsten van niertransplantaties van ongecontroleerde donoren na hartstilstand uit regio Maastricht die zijn getransplanteerd in de Eurotransplant regio tussen 1981 en 2009 vergeleken met niertransplantaties van gecontroleerde donoren na hartstilstand (**Hoofdstuk 2**). In deze studie laten we zien dat de initiële functie en lange termijn resultaten tussen beide groepen vergelijkbaar zijn. Echter, een nauwkeurige selectie van zowel de donornieren als de ontvangers blijft belangrijk om het risico op falen van de getransplanteerde nier te verkleinen (7).

Bovenstaande bevindingen laten zien dat ongecontroleerde nierdonoren na hartstilstand een waardevolle uitbreiding zijn van het aantal donoren, met goede lange-termijn resultaten. Drastische maatregelen zijn echter nodig om het percentage primaire non-functie te reduceren. Het is niet exact duidelijk welke factoren invloed hebben op de uitkomst van ongecontroleerde donornieren na hartstilstand. De meeste studies die transplantatie-uitkomsten beschrijven hebben alleen gecontroleerde donornieren na hartstilstand, of gecontroleerde en ongecontroleerde donornieren na hartstilstand samen, bestudeerd. Bij een toegenomen populariteit van ongecontroleerde donornieren na hartstilstand is het echter essentieel welke nieren kunnen worden geaccepteerd voor transplantatie en welke nieren afgewezen dienen te worden. Om de mogelijkheden en limieten van ongecontroleerde donornieren na hartstilstand te beschrijven hebben we de resultaten van transplantaties van deze nieren bestudeerd en gekeken naar welke factoren geassocieerd zijn met primaire non-functie of verminderde functie na transplantatie (**Hoofdstuk 3**). In deze relatief grote studie met 135 ongecontroleerde donornieren na hartstilstand hebben we gefocust op de associatie van verschillende donor-, nier- en ontvanger karakteristieken met primaire non-functie. Alleen donorleeftijd bleek een onafhankelijke risicofactor voor primaire non-functie in een univariate analyse (OR 1.035, 95%CI 1.004–1.068, $p=0.028$) en bleef sterk geassocieerd met primaire non-functie in een multivariate analyse (OR 1.064, 95%CI 1.013 – 1.118, $p=0.014$). Verdere analyse van donorleeftijd, met gebruik van de ROC-grafiek en de bijbehorende tabel, toonde dat de grootste associatie met primaire non-functie optreedt vanaf een leeftijd van 54 jaar (OR 2.857, 95% CI 1.242 – 6.571; $p=0.013$). Nieren van ongecontroleerde donoren na hartstilstand ouder dan 54 jaar hebben een hoger percentage primaire non-functie in vergelijking met jongere donoren (35% vs. 16%, $p=0.012$, respectievelijk). De voorspellende waarde van donorleeftijd is echter matig, met een AURC van 0.640, 95%CI 0.553–0.721. Uit **Hoofdstuk 3** kan niet worden geconcludeerd dat er meerdere factoren een rol spelen voor een slechte nierfunctie na transplantatie. Ondanks het relatief hoge percentage primaire non-functie en de relatief grote populatie ongecontroleerde nierdonoren, is het moeilijk om alle mogelijke risicofactoren voor primaire non-functie te identificeren. Samengevat laat **Hoofdstuk 3** zien dat donorleeftijd van ongecontroleerde donoren na hartstilstand geassocieerd is met nierfunctie na transplantatie en daarom blijft donorleeftijd een belangrijk criterium om een nier te accepteren of af te wijzen voor transplantatie.

VALKUILEN BIJ NIERTRANSPLANTATIES VAN DONOREN NA HARTSTILSTAND

Ondanks het feit dat niertransplantaties van donoren na hartstilstand een overlevingsvoordeel brengt voor dialysepatiënten op de wachtlijst voor een niertransplantatie, blijft het relatief hoge percentage primaire non-functie een prikkel om het huidige transplantatiebeleid omtrent nieren van donoren na hartstilstand te verbeteren.

Nieren van donoren na hartstilstand hebben een grotere kans op het ontwikkelen van primaire non-functie en vertraagde nierfunctie in vergelijking met nieren van hersendode donoren (8-10). Vertraagde nierfunctie is een serieuze complicatie na transplantatie. Het leidt vaak tot een langere opnameduur, oplopende medische kosten en een vergroot risico op nierfalen. Tevens blijven deze patiënten langer afhankelijk van dialyse. Een vertraagde nierfunctie na transplantatie is echter niet de meest belangrijke parameter om op te selecteren, omdat het in de praktijk weinig consequenties met zich meebrengt (2, 11-13). De lange termijn resultaten van nieren van donoren na hartstilstand met een vertraagde functie na transplantatie verschillen niet significant van getransplanteerde nieren die direct functioneren. Primaire non-functie daarentegen is een ernstige complicatie, hetgeen is geassocieerd met het onnodige risico van de operatie en de immunosuppressieve behandeling. Tevens kunnen ontvangers immunologisch gesensibiliseerd raken tegen antigenen van de donor, waardoor de kans op een succesvolle her-transplantatie afneemt (14). Strategieën om het risico op primaire non-functie te beperken zijn daarom van groot belang.

VERBETERINGEN IN NIERTRANSPLANTATIES VAN DONOREN NA HARTSTILSTAND

Zoals hierboven reeds vermeld, is primaire non-functie een grote complicatie na een niertransplantatie en daarom zijn er verbeteringen noodzakelijk om de incidentie van primaire non-functie te verlagen. Om optimaal gebruik te maken van donoren na hartstilstand zonder het percentage primaire non-functie te verhogen, hebben we meerdere studies verricht om potentiële risicofactoren voor primaire non-functie te identificeren en om methoden te zoeken om de kans hierop te verminderen.

In het Maastricht University Medical Center (MUMC+) werd gestart met het niertransplantatie programma in 1980. In die periode werden alleen donornieren van perfecte kwaliteit van jonge donoren na hersendood getransplanteerd. De wachtlijst voor niertransplantaties bleef echter groeien, terwijl het aantal nierdonoren stabiel bleef. Om die reden werd er gezocht naar additionele soorten orgaandonoren. Men kwam uit bij de donoren na hartstilstand. In de eerste jaren van het transplantatie programma werden nieren van donoren na hartstilstand zelden gebruikt. De vraag naar donororganen bleef echter groeien waardoor het gebruik van donoren na hartdood werd gestimuleerd. In ons centrum werd begonnen met het accepteren van oudere donoren na hartdood en donoren met langere warme ischemie tijden. In het begin van de jaren negentig bestond ongeveer 25% van de overleden donoren uit donoren na hartdood. Het uitbreiden van het totaal aantal donoren met donoren van mindere kwaliteit werd echter gecompliceerd door een stijging in het percentage primaire non-functie. Daarom hebben we de kwaliteit van zorg in ons centrum geëvalueerd en hebben we bestudeerd welke verbeteringen gemaakt konden worden om het hoge percentage primaire non-functie te reduceren zonder het aantal donoren na hartdood te verminderen (**Hoofdstuk 4**).

Potentiële risicofactoren voor primaire non-functie die werden geanalyseerd waren donorleeftijd, donorcategorie, warme ischemie tijd en duur van de koude ischemie. Eerdere studies van onze groep lieten zien dat nieren van donoren na hartstilstand van 60 jaar en ouder een hogere incidentie van primaire non-functie hadden en een slechtere overleving van de getransplanteerde nier ten opzichte van jongere donoren (15). De categorie ongecontroleerde donoren na hartstilstand vertoonde geen groter risico op primaire non-functie (**Hoofdstuk 2**), langere duur van in situ preservatie was geassocieerd met een hoger percentage primaire non-functie en directe cannulatie van de aorta was superieur ten opzichte van in situ preservatie voor gecontroleerde donoren na hartstilstand (16, 17).

Met bovengenoemde gegevens werden er verbeteringen in ons centrum ingevoerd om het percentage primaire non-functie te verminderen. De veranderingen bestonden uit 1) routine biopten van nieren van donoren ouder dan 60 jaar. Van deze donoren werd de beslissing om één nier te transplanteren, beide nieren samen in één ontvanger of beide nieren niet te accepteren voor transplantatie gebaseerd op de uitkomst van de biopten die voor de transplantatie werden afgenomen. 2) donoren met een in situ preservatie tijd langer dan 30 minuten werden in principe niet geaccepteerd voor transplantatie. 3) voor gecontroleerde donoren na hartstilstand werd directe cannulatie van de aorta de voorkeursmethode in plaats van in situ preservatie. 4) extra aandacht werd besteed aan kortere koude ischemie tijden door de beschikbaarheid van de operatiezaal te versnellen.

Door deze veranderingen is in ons centrum het percentage van primaire non-functie van nieren van donoren na hartstilstand verlaagd tot 5%, zonder het aantal donoren na hartstilstand te verkleinen. Dit percentage is vergelijkbaar met de resultaten van andere transplantatiecentra (9, 10, 18).

Samengevat, een liberale acceptatie van marginale donoren na hartstilstand kan bijdragen aan een wijdverspreide strategie om nieren van donoren na hartstilstand te transplanteren, met een reductie van het aantal patiënten op de wachtlijst die de met een hogere mortaliteit geassocieerde dialyse ondergaan. Echter, een dergelijke strategie behoeft zorgvuldige controle van de transplantatie uitkomsten om te garanderen dat de resultaten binnen de geaccepteerde limieten van goede klinische zorg blijven.

DIAGNOSTISCHE HULPMIDDELEN OM DE KWALITEIT VAN NIEREN VAN DONOREN NA HARTSTILSTAND TE BEOORDELEN

Beoordeling van kwaliteit van een donornier vóór het transplanteren kan klinici helpen bij het besluiten om een nier te accepteren of af te wijzen voor transplantatie. Adequate selectie van geschikte nieren voor transplantatie is cruciaal om het risico op primaire non-functie en vertraagde transplantaatfunctie te

reduceren, hetgeen geassocieerd is met een verhoogd risico op falen, acute resectie, verlengde ziekenhuisopname en hogere kosten (19-22). Daarnaast zouden, zonder betrouwbare methoden om de kwaliteit en viabiliteit van donornieren te kunnen bepalen, potentieel geschikte nieren afgewezen kunnen worden. Daarom zijn diagnostische methoden om de viabiliteit van donornieren vóór transplantatie te kunnen bepalen van groot belang.

Beoordeling van viabiliteit van door machine geperfuseerde nieren

In de afgelopen jaren is nierpreservatie door hypothermische machine perfusie opnieuw in de belangstelling gekomen. Naast het veronderstelde voordeel van verbeterd weefsel preservatie, zorgt machineperfusie ook voor de mogelijkheid om de kwaliteit van een donornier te beoordelen met behulp van perfusie parameters en biomarkers in het perfusaat (23, 24). Perfusaat biomarkers glutathione S-transferase (GST) en lactaat dehydrogenase (LDH) zijn veelbelovende of geaccepteerde methoden om nieren te accepteren of af te wijzen voor transplantatie (25-27). Echter, de meeste studies die de waarde van perfusaat biomarkers als voorspellers van de viabiliteit beoordelen, hebben dit beoordeeld in een geselecteerde groep nieren en beschrijven de verbeteringen van de resultaten van niertransplantatie na hartstilstand na de introductie van perfusaat biomarkers om viabiliteit te beoordelen, of hebben een beperkt aantal nieren geïnccludeerd die een a priori goede prognose hebben en daardoor een te lage power hebben (**Hoofdstuk 5**).

In **Hoofdstuk 5** hebben we de voorspellende waarde van potentiële biomarkers GST, LDH, heart-type fatty acid binding protein (H-FABP), redox-actief ijzer, interleukine (IL)-18 en neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) beoordeeld in een grote (N = 335) niet geselecteerde groep van nieren van donoren na hartdood met een relatief slechte prognose en een hoge incidentie van transplantaatfalen. In dit cohort waren alleen LDH en IL-18 geassocieerd met primaire non-functie in de multivariate analyse (OR 1.001, 95% CI 1.000 – 1.002, p=0.005 and 1.001, 95% CI 1.000 – 1.002, p=0.003, respectievelijk). Echter, de diagnostische nauwkeurigheid voor primaire non-functie was matig voor alle onderzochte biomarkers. Daarom moet de diagnostische nauwkeurigheid van de perfusaat biomarkers GST, LDH, H-FABP, redox-actief ijzer, IL-18 en NGAL niet leiden tot het afwijzen van nieren van donoren na hartstilstand.

Naast de beoordeling van perfusaat biomarkers, biedt machine perfusie ook de mogelijkheid om perfusie parameters te bepalen, waaronder perfusiedruk, de perfusiesnelheid en de vaatweerstand in de nier. Deze parameters kunnen mogelijk de viabiliteit na transplantatie voorspellen (28-31). De waarde van machine perfusie karakteristieken om primaire non-functie te voorspellen is echter relatief onbekend. Zodoende hebben we onderzocht of de vaatweerstand is geassocieerd met primaire non-functie in een groot cohort van marginale machine geperfundeerde nieren van donoren na hartstilstand, waarin perfusie karakteristieken niet gebruikt worden om de organen af te wijzen (**Hoofdstuk 6**). De resultaten laten zien dat vaatweerstand in het begin van machine perfusie significant en onafhankelijk is geassocieerd met

primaire non-functie (OR 2.040, 95% CI 1.362 – 3.056, $p=0.001$). De voorspellende waarde is echter beperkt. Daarom zouden marginale nieren niet afgewezen moeten worden enkel gebaseerd op vaatweerstand.

De periode van warme ischemie kan leiden tot capillaire schade door trombose, vasoconstrictie en oedeem, en kan vervolgens resulteren in een verminderd circulerend volume in de nier. Het beoordelen van het circulerend volume vóór transplantatie zou mogelijk geassocieerd kunnen worden met de ernst van ischemische schade en zou dus een waardevolle voorspeller van transplantatie uitkomst kunnen zijn. De 'ultrasound dilution technique' werd oorspronkelijk gebruikt om het circulerend volume in hemodialyse apparatuur te bepalen. Hierbij is deze techniek accuraat en zijn de resultaten reproduceerbaar (32-35). Het is een relatief makkelijke methode om intravasculair volume te meten en is nog niet toegepast in transplantatie chirurgie. Daarom hebben wij de reproduceerbaarheid en validiteit van deze techniek bepaald en hebben we de effecten van warme ischemie op het circulerend volume beoordeeld in machine geperfundeerde varkensnieren (**Hoofdstuk 7**). We laten zien dat de 'ultrasound dilution technique' een reproducerende manier is om renovasculair circulerend volume te bepalen in machine geperfuseerde varkensnieren en dat deze techniek geschikt is om verschillen in warme ischemie tijd te detecteren. Echter, meer onderzoek is nodig om de waarde van deze techniek als voorspeller van transplantatie uitkomst in humane nieren te beoordelen.

De bovenstaande 'viabiliteitstesten' voor machine geperfundeerde nieren van donoren na hartstilstand en andere recent onderzochte potentiële viabiliteitstesten hebben helaas onvoldoende diagnostische nauwkeurigheid om klinisch bruikbaar te zijn in de beslissing om een nier te transplanteren of af te wijzen (**Hoofdstuk 8**).

Beoordeling van nierschade vóór orgaandonatie

Kwaliteitstesten voor machine geperfundeerde nieren zijn uitgebreid bestudeerd. Machine perfusie karakteristieken en perfusaat biomarkers correleren met de uitkomst van transplantatie, maar de huidige onderzoeken zijn geen betrouwbare voorspellers van transplantatie uitkomst. Het bestuderen van de kwaliteit van nieren vóór orgaandonatie is echter minder bestudeerd.

Het eiwit neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), ook wel bekend als lipocalin-2, is onlangs ontdekt als een nieuwe biomarker voor acute nierschade (36). De concentratie van NGAL stijgt enorm na acute nierschade en gaat vooraf aan de stijging van klassieke biomarkers voor nierletsel, zoals serum creatinine (37). Daarom hebben wij NGAL concentraties gemeten in zowel donoren na hartstilstand (ongecontroleerde Maastricht categorie I en II donoren en gecontroleerde Maastricht categorie III donoren) als in donoren na hersendood en onderzochten de waarde van NGAL als voorspeller voor transplantatie uitkomst (**Hoofdstuk 9**). In dat hoofdstuk laten we zien dat de NGAL concentratie vóór orgaandonatie niet geassocieerd is met transplantaatfunctie na transplantatie. Voor nieren na hartstilstand echter, werd een

significant verschil gevonden voor NGAL concentratie tussen nieren met vertraagde transplantaat functie en onmiddellijke functie. Hoewel het een waardevolle biomarker is voor nierletsel in patiënten op de intensive care, is de waarde als voorspeller van transplantatie uitkomst beperkt.

BEHANDELING VAN ACUUT ISCHEMISCHE NIERSCHADE IN DIERMODELLEN

Niertransplantatie na hartstilstand is op dit moment beperkt tot nieren die relatief korte periodes van warme ischemie hebben geleden. Het reduceren van nierletsel na ischemie en reperfusie kan potentieel leiden tot het reduceren van de incidentie van vroege transplantaat dysfunctie en kan resulteren in het bijdragen van de uitbreiding van de donorpool met nieren die langdurig ischemische schade hebben opgelopen. Daarom hebben wij nieuwe potentiële therapieën onderzocht voor acute ischemische schade in experimentele muis modellen met het uiteindelijke doel om vroege transplantaat functie te verbeteren in niertransplantatie na hartstilstand.

Ischemie-reperfusie leidt tot een complexe reeks van gebeurtenissen, waaronder het ontstaan van ontstekingsmediatoren, leukocyten infiltratie en, afhankelijk van de ernst van de schade, uiteindelijk tot celdood door ofwel necrose of apoptose (38, 39). Inefficiënte opruiming van apoptotische cellen leidt tot necrose, wat is gekarakteriseerd door de onderbreking van het celmembraan en het vrijkomen van de celinhoud (40). De mechanismen die leiden tot ontsteking na necrotische celdood zijn maar gedeeltelijk bekend. Recente data laat zien dat het C-type lectine 'Mincle' betrokken is bij dit proces. Mincle herkent het eiwit SAP130 wat vrijkomt uit necrotische cellen, en activeert de ontsteking via cytokine afgifte, hetgeen leidt tot het aantrekken van neutrofielen (40, 41). De volledige ontstekingscyclus is nog niet bekend, maar we weten dat necrotische niercellen, apoptose en ontsteking gedurende en na ischemie-reperfusie significant bijdragen aan de pathogenese van acute ischemische nierschade (42). Het blokkeren van de Mincle-receptor kan resulteren in een minder heftige ontstekingsrespons, wat kan leiden tot minder nierschade na celdood. Daarom hebben wij het effect van 'anti-Mincle' op ischemie-reperfusie schade aan de nier onderzocht in een muizenmodel (**Hoofdstuk 10**). De effecten van Mincle op ischemie-reperfusie schade en de ontstekingsrespons zijn bestudeerd in een ischemie-reperfusie muizenmodel, gebruik makend van 25 minuten ischemie en 24 uur reperfusie. De Mincle-receptor werd geblokkeerd met een Mincle-specifiek antilichaam (anti-Mincle) en vergeleken met dieren die rat IgG als controle kregen. Nierfunctie (creatinine 232 ± 34 vs. 211 ± 22 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.200$ en ureum 61.2 ± 5.6 vs. 58.2 ± 5.9 , $p=0.355$, respectievelijk), histologische schade en de hoeveelheid geïnfiltreerde neutrofielen waren vergelijkbaar tussen beide groepen. Concluderend, het blokkeren van de Mincle-receptor met specifiek anti-Mincle antilichaam verhindert de ontstekingsrespons in een muizenmodel niet na ischemie-reperfusie en draagt niet bij aan verminderde nierschade en verbeterde nierfunctie.

Het vrijkomen van vrije zuurstofradicalen gedurende koude ischemie en bij reperfusie leidt tot oxidatieve stress en wordt algemeen beschouwd als een belangrijke bijdrage aan ischemische nierschade en het veroorzaakt vaatvernauwing en veroorzaakt beschadiging aan cellulaire vetten, eiwitten en DNA, hetgeen uiteindelijk kan leiden tot celdood van het tubulusepitheel wanneer de natuurlijke verdediging tegen vrije zuurstofradicalen uitgeput raakt (43-45). In **Hoofdstuk 11** bestudeerden we het mechanisme achter het ontstaan van vaatvernauwing bij oxidatieve stress en het voorkomen hiervan. We beschreven dat oxidatieve modificatie van arachidonzuur in celmembranen leidt tot de formatie van stabiele F2-isoprostanes die vrijkomen in het plasma en daar actief zijn door signalering via thromboxaan A2 receptoren (46, 47). Eerdere studies laten een afname van de doorbloeding van de nier en glomerulaire filtratiesnelheid zien door vaatvernauwing in de aanvoerende glomerulaire arteriolen, na het toedienen van F2-isoprostanes aan ratten en varkens (48, 49). In de muizen zonder Thromboxaan A2 receptoren, waardoor signalering van F2-isoprostanes niet mogelijk is, zagen we geen bescherming tegen acute ischemische nierschade, hoewel F2-isoprostanes aanwezig waren in urine na ischemie-reperfusie. Hieruit concluderen we dat F2-isoprostanes geen grote invloed hebben op het ontstaan van acute ischemische nierschade.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN IN NIERDONATIE EN TRANSPLANTATIE NA HARTSTILSTAND

Gerichte interventies kunnen orgaanschade als gevolg van hersendood of ischemie-reperfusie verminderen na transplantatie. Het beïnvloeden van ontstekingsreacties en aangeboren immuniteit kan hierin een belangrijke rol spelen in de toekomst. Nieuwe behandelstrategieën kunnen de kwaliteit van de organen verbeteren en op die manier het aantal organen dat veilig kan worden geaccepteerd voor transplantatie verhogen. Interventies kunnen toegepast worden in de donor, maar ook tussen orgaandonatie en transplantatie gedurende koude machine preservatie of gedurende warme, ook wel normotherme, machine preservatie. In het geval van laatstgenoemde is het metabolisme hoger waardoor theoretisch gezien een betere modificatie van het orgaan mogelijk is.

Zoals beschreven in **Hoofdstuk 8** zou normotherme machine perfusie (NMP) nieuwe en andere mogelijkheden kunnen bieden om de kwaliteit van een donororgaan te beoordelen voor transplantatie. Ook kan NMP ischemische schade herstellen in plaats van verdere schade toe te brengen (50). Het belangrijkste voordeel van NMP is de mogelijkheid van het meten van functionele parameters zoals diurese en creatinine klaring.

CONCLUSIE

In dit proefschrift beschrijven we het gebruik van organen van donoren na hartstilstand, met name de ongecontroleerde Maastricht categorie II donoren, de lange termijn resultaten en mogelijkheden om transplantatie uitkomsten te verbeteren. Ondanks de hogere incidentie van primaire non-functie bij nieren van ongecontroleerde donoren na hartstilstand, zijn de lange-termijn resultaten vergelijkbaar met nieren van gecontroleerde donoren na hartstilstand. Het risico op primaire non-functie kan worden gereduceerd door het identificeren van marginale orgaandonoren met leeftijd, histologische beoordeling van pre-implantatie bipten van oude donornieren, donorcategorie en warme- en koude ischamietijd. Hierdoor kan de donorpool uitgebreid worden met ongecontroleerde donoren om de nog steeds groeiende wachtlijst voor niertransplantatie te reduceren.

Ischemie-reperfusie leidt tot een complexe serie van gebeurtenissen. Daarom vereist behandeling van acute ischemische schade aan nieren een combinatie van interventies die gericht zijn op verschillende pathofysiologische onderdelen. In dit proefschrift zijn mogelijke behandelingen van losse elementen van de pathofysiologie van ischemie-reperfusie bestudeerd zonder positieve effecten. Een combinatie van interventies daarentegen zou wel succesvol kunnen zijn in toekomstige studies.

Met de in dit proefschrift gepresenteerde resultaten kan het gebruik van nieren van donoren na hartstilstand, vooral ongecontroleerde donoren na hartstilstand, verder uitgebreid worden. Echter, grote inspanningen blijven cruciaal om de kwaliteit van deze nieren te verbeteren en hierbij deze groep donoren te gebruiken naar zijn volledige potentieel.

REFERENTIES

1. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. Transplantation proceedings. 1995 Oct;27(5):2893-4.
2. Wijnen RM, Booster MH, Stubenitsky BM, de Boer J, Heineman E, Kootstra G. Outcome of transplantation of non-heart-beating donor kidneys. Lancet. 1995 Apr 29;345(8957):1067-70.
3. Snoeijs MGJ, Heurn LWEv, Mook NKA, Christiaans MH, Hooff JPv. Controlled donation after cardiac death: a European perspective. Transplant rev. 2007;21(4):219-29.
4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999 Dec 2;341(23):1725-30.
5. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Jr., Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. N Engl J Med. 1985 Feb 28;312(9):553-9.
6. Daemen JW, Oomen AP, Kelders WP, Kootstra G. The potential pool of non-heart-beating kidney donors. Clinical transplantation. 1997 Apr;11(2):149-54.
7. Hoogland ER, Snoeijs MG, Winkens B, Christiaans MH, van Heurn LW. Kidney Transplantation from Donors after Cardiac Death: Uncontrolled versus Controlled Donation. Am J Transplant. 2011 Jul;11(7):1427-34.
8. Snoeijs MG, Schaubel DE, Hene R, Hoitsma AJ, Idu MM, Ijzermans JN, et al. Kidneys from donors after cardiac death provide survival benefit. J Am Soc Nephrol. 2010 Jun;21(6):1015-21.
9. Barlow AD, Metcalfe MS, Johari Y, Elwell R, Veitch PS, Nicholson ML. Case-matched comparison of long-term results of non-heart beating and heart-beating donor renal transplants. The British journal of surgery. 2009 Jun;96(6):685-91.
10. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, Perez-Contin MJ, Fernandez C, Alvarez J, et al. Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. J Am Soc Nephrol. 2000 Feb;11(2):350-8.
11. Renkens JJ, Rouflart MM, Christiaans MH, van den Berg-Loonen EM, van Hooff JP, van Heurn LW. Outcome of nonheart-beating donor kidneys with prolonged delayed graft function after transplantation. Am J Transplant. 2005 Nov;5(11):2704-9.
12. Weber M, Dindo D, Demartines N, Ambuhl PM, Clavien PA. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. N Engl J Med. 2002 Jul 25;347(4):248-55.
13. Sanchez-Fructuoso AI, Marques M, Prats D, Conesa J, Calvo N, Perez-Contin MJ, et al. Victims of cardiac arrest occurring outside the hospital: a source of transplantable kidneys. Annals of internal medicine. 2006 Aug 1;145(3):157-64.
14. Snoeijs MG, Schaefer S, Christiaans MH, van Hooff JP, van den Berg-Loonen PM, Peutz-Kootstra CJ, et al. Kidney transplantation using elderly non-heart-beating donors: a single-center experience. Am J Transplant. 2006 May;6(5 Pt 1):1066-71.
15. Snoeijs MG, Buurman WA, Christiaans MH, van Hooff JP, Goldschmeding R, van Suylen RJ, et al. Histological assessment of preimplantation biopsies may improve selection of kidneys from old donors after cardiac death. Am J Transplant. 2008 Sep;8(9):1844-51.
16. Snoeijs MG, Dekkers AJ, Buurman WA, van den Akker L, Welten RJ, Schurink GW, et al. In Situ Preservation of Kidneys From Donors After Cardiac Death: Results and Complications. Ann Surg. 2007 Nov;246(5):844-52.
17. Wind J, Snoeijs MG, van der Vliet JA, Winkens B, Christiaans MH, Hoitsma AJ, et al. Preservation of kidneys from controlled donors after cardiac death. The British journal of surgery. 2011 Jun;98(9):1260-6.
18. Wells AC, Rushworth L, Thiru S, Sharples L, Watson CJ, Bradley JA, et al. Donor kidney disease and transplant outcome for kidneys donated after cardiac death. The British journal of surgery. 2009 Mar;96(3):299-304.
19. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Jr., Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2009 Mar;24(3):1039-47.

20. Huang Y, Samaniego M. Preemptive kidney transplantation: Has it come of age? *Nephrologie & therapeutique*. Nov;8(6):428-32.
21. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet*. 2004 Nov 13-19;364(9447):1814-27.
22. Bhargoo RS, Hall IE, Reese PP, Parikh CR. Deceased-donor kidney perfusate and urine biomarkers for kidney allograft outcomes: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Aug;27(8):3305-14.
23. Jochmans I, Moers C, Smits JM, Leuvenink HG, Treckmann J, Paul A, et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial. *Annals of surgery*. 2010 Nov;252(5):756-64.
24. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2009 Jan 1;360(1):7-19.
25. St Peter SD, Imber CJ, Friend PJ. Liver and kidney preservation by perfusion. *Lancet*. 2002 Feb 16;359(9306):604-13.
26. Navarro AP, Sohrabi S, Colechin E, Griffiths C, Talbot D, Soomro NA. Evaluation of the ischemic protection efficacy of a laparoscopic renal cooling device using renal transplantation viability assessment criteria in a porcine model. *The Journal of urology*. 2008 Mar;179(3):1184-9.
27. Daemen JW, Oomen AP, Janssen MA, van de Schoot L, van Kreel BK, Heineman E, et al. Glutathione S-transferase as predictor of functional outcome in transplantation of machine-preserved non-heart-beating donor kidneys. *Transplantation*. 1997 Jan 15;63(1):89-93.
28. Matsuno N, Konno O, Mejit A, Jyojima Y, Akashi I, Nakamura Y, et al. Application of machine perfusion preservation as a viability test for marginal kidney graft. *Transplantation*. 2006 Dec 15;82(11):1425-8.
29. Sung RS, Christensen LL, Leichtman AB, Greenstein SM, Distant DA, Wynn JJ, et al. Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion. *Am J Transplant*. 2008 Apr;8(4):783-92.
30. Nyberg SL, Baskin-Bey ES, Kremers W, Prieto M, Henry ML, Stegall MD. Improving the prediction of donor kidney quality: deceased donor score and resistive indices. *Transplantation*. 2005 Oct 15;80(7):925-9.
31. Mozes MF, Skolek RB, Korf BC. Use of perfusion parameters in predicting outcomes of machine-preserved kidneys. *Transplantation proceedings*. 2005 Jan-Feb;37(1):350-1.
32. Krivitski NM. Novel method to measure access flow during hemodialysis by ultrasound velocity dilution technique. *Asaio J*. 1995 Jul-Sep;41(3):M741-5.
33. Krivitski NM, Kislukhin VV, Snyder JW, MacGibbon DR, Kuznetsova OA, Reasons AM, et al. In vivo measurement of hemodialyzer fiber bundle volume: theory and validation. *Kidney international*. 1998 Nov;54(5):1751-8.
34. Krivitski NM. Theory and validation of access flow measurement by dilution technique during hemodialysis. *Kidney international*. 1995 Jul;48(1):244-50.
35. Stewart GN. Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *The Journal of physiology*. 1897 Nov 20;22(3):159-83.
36. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005 Apr 2-8;365(9466):1231-8.
37. Magnusson NE, Hornum M, Jorgensen KA, Hansen JM, Bistrup C, Feldt-Rasmussen B, et al. Plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) is associated with kidney function in uraemic patients before and after kidney transplantation. *BMC nephrology*. 2012;13:8.
38. Kennedy SE, Erlich JH. Murine renal ischaemia-reperfusion injury. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2008 Oct;13(5):390-6.
39. Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Aug;14(8):2199-210.
40. Brown GD. Sensing necrosis with Mincle. *Nature immunology*. 2008 Oct;9(10):1099-100.
41. Yamasaki S, Ishikawa E, Sakuma M, Hara H, Ogata K, Saito T. Mincle is an ITAM-coupled activating receptor that senses damaged cells. *Nature immunology*. 2008 Oct;9(10):1179-88.

42. Lee HT, Park SW, Kim M, Ham A, Anderson LJ, Brown KM, et al. Interleukin-11 protects against renal ischemia and reperfusion injury. *American journal of physiology Renal physiology*. 2012;303(8):1216-24.
43. Salahudeen AK. Cold ischemic injury of transplanted kidneys: new insights from experimental studies. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Aug;287(2):F181-7.
44. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest*. 1984 Oct;74(4):1156-64.
45. Schnackenberg CG. Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2002 Feb;282(2):R335-42.
46. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ, 2nd. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Dec;87(23):9383-7.
47. Audoly LP, Rocca B, Fabre JE, Koller BH, Thomas D, Loeb AL, et al. Cardiovascular responses to the isoprostanes iPF(2alpha)-III and iPE(2)-III are mediated via the thromboxane A(2) receptor in vivo. *Circulation*. 2000 Jun 20;101(24):2833-40.
48. Takahashi K, Nammour TM, Fukunaga M, Ebert J, Morrow JD, Roberts LJ, 2nd, et al. Glomerular actions of a free radical-generated novel prostaglandin, 8-epi-prostaglandin F₂ alpha, in the rat. Evidence for interaction with thromboxane A₂ receptors. *J Clin Invest*. 1992 Jul;90(1):136-41.
49. Krier JD, Rodriguez-Porcel M, Best PJ, Romero JC, Lerman A, Lerman LO. Vascular responses in vivo to 8-epi PGF(2alpha) in normal and hypercholesterolemic pigs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002 Aug;283(2):R303-8.
50. Hosgood SA, Nicholson HF, Nicholson ML. Oxygenated kidney preservation techniques. *Transplantation*. 2012 Mar 15;93(5):455-9.

